

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (uspto)**

# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 05052806  
PUBLICATION DATE : 02-03-93

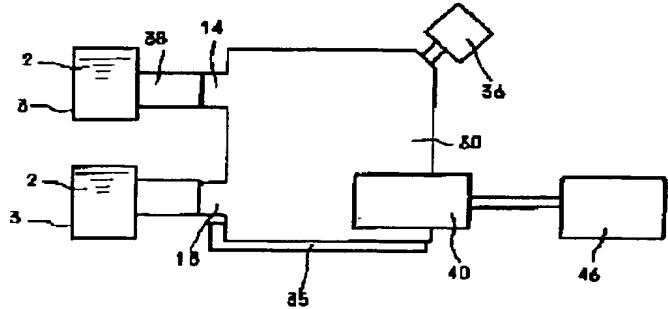
APPLICATION DATE : 23-08-91  
APPLICATION NUMBER : 03211869

APPLICANT : HITACHI LTD;

INVENTOR : IMAI KAZUNARI;

INT.CL. : G01N 27/447

TITLE : CAPILLARY ELECTROPHORETIC APPARATUS



ABSTRACT : PURPOSE: To speed up a task and save power by placing a plurality of capillary tubes on an apparatus and concurrently cleaning other capillary tubes even during sample separation and analysis.

CONSTITUTION: Capillary assemblies 30,30',30", etc., containing a plurality of sample separating capillaries with resin coat removed in a housing are placed on a tray 31. The assembly 30 is fixed by a presser 36 along with a fixing guide 35, the position is adjusted by a detector 40 to set a recorder level to zero, and sample is introduced to an injection board 38 by an auto sampler. Electrophoresis is performed to start analysis. After the analysis is completed, the used assembly 30 is moved to a cleaning department and cleaning solution is injected with pressure applied from an inlet or outlet port 13,15. Upon completion the assembly is returned to the tray, but since next sample analysis is performed in parallel with the cleaning, analysis time is reduced to an approximate half, resulting in large improvement in efficiency.

COPYRIGHT: (C)1993,JPO&Japio

THIS PAGE BLANK (use r10)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-52806

(43)公開日 平成5年(1993)3月2日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>  
G 0 1 N 27/447

識別記号

府内整理番号

F 1

技術表示箇所

7235-2J  
7235-2J

G 0 1 N 27/26

3 1 5 A  
3 1 5 E

審査請求 未請求 請求項の数11(全 6 頁)

(21)出願番号 特願平3-211869

(22)出願日 半成3年(1991)8月23日

(71)山頸人 000005108

株式会社日立製作所  
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

(72)発明者 今井 一成

茨城県勝田市市毛882番地 株式会社日立  
製作所計測器事業部内

(74)代理人 弁理士 高田 幸彦

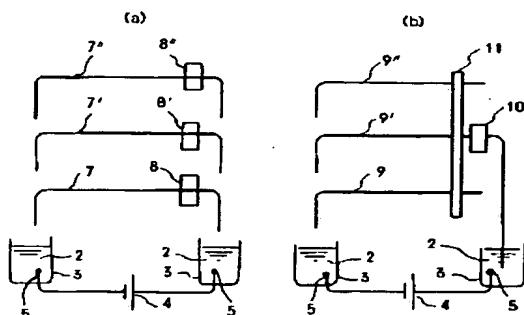
(54)【発明の名称】 キャビラリー電気泳動装置

(57)【要約】

【目的】キャビラリー電気泳動装置において、複数の毛細管を交互に使用することにより、待ち時間を省き、実質的な所要時間を短縮する。また、種々のキャビラリーの中から目的の分析対象に最適なキャビラリーを選択して用いるようにし、多岐にわたる分析対象に対しも高品位の分離パターンが簡便に得られるようにする。

【構成】各種のキャビラリーをハウジングに納めたキャビラリーアセンブリを装置中のトレイに並べる。移動機構が使用するキャビラリーアセンブリを分析部に設置する。分析を終えたアセンブリは洗浄部に移動される。分析と洗浄は並行して行われる。移動にたいし、検出器は位置調整機構により適正な位置におかれる。

図 3



1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】液体を満たした毛細管の両端に電圧を印加し、毛細管の一方の端に導入した試料を分離し、検出する分析装置において、複数の毛細管を設置することを特徴とするキャビラリー電気泳動装置。

【請求項2】請求項1記載の毛細管が2本であり、測定と洗浄を交互に行なうことを特徴とするキャビラリー電気泳動装置。

【請求項3】請求項1記載の毛細管が、内径、長さ、内面の表面処理、および充填物等の性質の異なる複数の毛細管であることを特徴とするキャビラリー電気泳動装置。

【請求項4】請求項1記載の毛細管が、測定対象の異なる専用の毛細管からなる複数の毛細管であることを特徴とするキャビラリー電気泳動装置。

【請求項5】請求項1記載の毛細管が1本ずつ容器に収納されており、該容器に収納された毛細管が移動機構により、移動、交換されることを特徴とするキャビラリー電気泳動装置。

【請求項6】請求項1記載の複数の毛細管が1つの容器に収納されており、該容器に設置された毛細管が移動機構により、移動、交換されることを特徴とするキャビラリー電気泳動装置。

【請求項7】請求項1記載の複数の毛細管が、回転機構を有する円盤上に設置されており、回転軸上に設けた検出部との接続切り替えを該回転円盤の回転により行うこととする特徴とするキャビラリー電気泳動装置。

【請求項8】光源と光検知器の間にキャビラリーを挿入し、光源から発せられる光がキャビラリーを通過するようにし、この透過光強度の最大値を与える位置に該キャビラリーまたは光源と光検知器を移動させることにより、キャビラリーの適正位置を求めることが特徴とする位置修正機構。

【請求項9】請求項5記載の毛細管を収納した容器であり、装置に接続すべき毛細管の両末端を容器外に配し、検出のための光透過窓を有することを特徴とする分析用キャビラリーカセット。

【請求項10】請求項9記載の分析用キャビラリーカセットにおいて、スライド式に開閉可能な保護具を有することを特徴とする分析用素子。

【請求項11】請求項9記載の分析用キャビラリーカセットにおいて、バーコード等の識別可能な記号が少なくとも1カ所以上容器の外側に印刷、刻印等の方法により記載されていることを特徴とする分析用素子。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】液体中の微量成分を分離分析する方法に係り、特にキャビラリー電気泳動装置の高速化、多機能化に係る。

【0002】

2

【従来の技術】キャビラリー電気泳動は、高機能液体クロマトグラフィー(HPLC)とゲル電気泳動の利点を合わせ持つ分離分析技術として近年特に注目されている。

【0003】バッファを満たした内径約25μmから250μmの毛細管を分離媒体として用いる。一方の末端から試料を導入し、この中で試料を電気泳動により分離しながら他方の末端に移動させる。移動方向にある適当な位置に試料成分の通過を検出する検出器を設置しておき、分離パターンを記録する。

【0004】例えば、アナリティカルケミストリー61巻292A頁-303A頁(1989年)(Analytical Chemistry, 61, 292A-303A (1989))やアナリティカルケミストリー 61巻1186頁-1194頁(1989年)(Analytical Chemistry, 61, 1186-1194 (1989))に記載されている。

【0005】装置には1本の毛細管が固定して用いられている。

【0006】

【0007】【発明が解決しようとする課題】キャビラリー電気泳動では上記のように分離媒体として、内径の小さい毛細管を用いて一方の端から試料を導入し、他方へ展開させての、吸着性の成分や移動度の小さい成分が毛細管中に残存しやすく次の試料の測定に影響をおよぼす。

【0008】再現性のよい測定結果を得ようとして測定ごとにキャビラリーの内側を洗浄することが必須となるが、1本の毛細管を用いて分析しようとすれば洗浄が終了するまで、次の試料の測定が開始できず、スループット(単位時間当たりの測定数)向上に制約がある。また、洗浄を行なわない場合、再現性が低下するなどの影響が現われ毛細管の寿命が著しく短くなる。

【0009】種々の測定対象を分析するには、測定対象の特性や用いる分離手法に応じて、展開液(電解液、バッファ)を試料ごとに変える必要があり、毛細管の内液も十分な交換が必要である。

【0010】また、高分離能を確保するためには、測定対象ごとに、表面を改質した毛細管やゲルなどを充填した毛細管を使いわける必要もあるが、必要に応じ設置しなおさなければならず、時間と人手を要している。

【0010】

【課題を解決するための手段】装置に設置する毛細管を複数とし、自動的に使用する毛細管を選択できるようにすればよい。

【0011】

【作用】複数の毛細管が装置に設置されているので、試料の分離分析中でも、他の毛細管の洗浄が並行して行えるので、洗浄時間を十分取っても測定効率は、低下しない。これを、装置により、自動的に行なえるようにすれば、高速化及び省力化が可能である。

【0012】異なる表面処理を施した毛細管やゲルなど

を充填した毛細管を装置に設置しておけば多岐にわたる測定対象に合わせ自動的に交換できるようになる。

【0013】

【実施例】図1にキャビラリー電気泳動の原理図を示す。毛細管1にバッファ2を満たし両端を電解槽3に入れる。毛細管の一端に試料を導入し、両端に電圧4を印加すれば試料中の各成分の移動度に従って、分離されながら、他端に向けて移動する。毛細管の途中に検出器6を設置し、各成分の通過を検出することにより、分析する。検出には、吸光度測定が用いられることが多い。通常1測定ごとに毛細管中に洗浄液またはバッファを流し、内部を洗浄する。すなわち、分析操作は、図2に示すようになり、1測定ごとに洗浄のための待ち時間が生じる。

【0014】図3に本発明の原理を示す。図3aには、分離キャビラリー7、7'、7''とそれに続く検出部8、8'、8''と共に複数準備し、同時に交換して用いる方法を示す。一体化して1つの箱に納めて用いることもできる。図3bには、分離キャビラリー9、9'、9''を複数、検出部10を1式準備し、分離キャビラリーと検出部の間に設けられた流路切り換え装置11によって、使用するキャビラリーと検出部を接続する方法を示す。いずれの場合も、複数のキャビラリーを効率良く用いることができる。図4に示すように洗浄による時間の浪費がない。次に具体例を説明する。内径0.1mm、外径0.4mmの溶融石英キャビラリー12を箱状のハウジング13に納め、両端をそれぞれ入口ポート14、出口ポート15に固定した。箱の一部に検出用の窓16を設けた。溶融石英キャビラリーは樹脂で被覆されているので、この部分のキャビラリーの被覆を剥離し除去しておいた。この検出部を外部に設けられた光源とフォトダイオードの間に置いて吸光度測定ができるようにした。この全体をキャビラリーアセンブリ30と呼ぶことにする。

【0015】このキャビラリーアセンブリ30を用いる装置の例を図6から図9で説明する。分析操作の順に従って、説明する。キャビラリーアセンブリ30、30'、30''、30'''…をトレイ31に設置する。試料は、試料カップ32、32'…に入れ、試料トレイ33に納める。コントローラに入力した測定条件に従い、トレイ31から使用するキャビラリーアセンブリ30を選び、分析部34に移動する。移動機構45には光学読み取り装置が搭載されており、キャビラリーアセンブリを識別する。各キャビラリーアセンブリ30、30'、30''、…には、キャビラリーの内径、長さ、表面処理、充填物、使用回数等の情報が参照できるよう、分類コードと固有コードがバーコードで印刷されており、光学的にこれを読み取るようになっている。磁気記録または半導体メモリを用いれば、より詳細な情報を記録でき、有用である。

【0016】キャビラリーアセンブリ30は、固定ガイド35に沿って押さえ36で固定される。検出器40の位置調整を次に説明する方法で行い、記録計のレベルを0に合わせてから、オートサンプラー37を用い試料を注入ポート38に導入する。電気泳動を行い、分析を開始する。分析終了後、使用したキャビラリーアセンブリ30は、洗浄部39に移動される。洗浄部39では、入口ポート14または出口ポート15から洗浄液を加圧注入する。洗浄が終了後、トレイ31に戻される。洗浄時には、次の試料の分析が並行して行われる。したがって、トータルの分析時間は約半分になり、大幅な効率改善ができる。

【0017】洗浄位置を2か所以上設けることにより洗浄時間を長くすることできる。あらかじめ分析時間、洗浄時間が既知の場合には、コンピュータにより、全体の所要時間が最短になるように、測定試料順序及び使用キャビラリー順序を最適化して、自動的に順序変更して測定することも可能となる。

【0018】キャビラリーアセンブリの移動に合わせ、検出器40の自動位置修正を行う必要があった。位置修正機構46の原理を図8に示す。キャビラリー12の側方は光を透過しない材質でマスク41しておき、光源42からの光を入射する。光束43の中心にキャビラリー12が位置するとき最も透過光強度Iが高くなるので、透過光強度Iをフォトダイオード44で検出しながら、キャビラリーアセンブリ30または検出器40を微動させて適正位置を求めればよい。この後、この透過光強度を100%（すなわち吸光度を0）に設定し、吸光度測定を行なう。

【0019】試料注入には、図9に示すような、注入ポート18、18'を用いた。

【0020】構造aは、2方コックになっており、注入口18より試料を注入し、計量部19に試料を満たした後、コック20を回転し、泳動路21に接続し、泳動電圧を印加する。ドレイン部22は細くして、試料の漏れを少なくする。

【0021】別の構造bでは、回転部分がなくバルブ操作によって行なう。バルブ24を開け、試料を注入口18'より、ドレイン部22'に注入する。この時、泳動路21'中の一部25に試料が入る。バルブ24を閉めてから、泳動電圧を印加する。

【0022】別の例を図10で説明する。

【0023】ターンテーブル50上に放射状にキャビラリー51、51'、51''…を配し、中心に切替えバルブ52を設置した。切替えバルブ52は、1方向に設置されたキャビラリー51のみが、中心軸上に置かれた検出部53に接続され、他の方向に配置されたキャビラリー51'、51''…にはドレインが接続されるようになっている。この切り替えバルブ52は、軸側が装置本体に固定化され、ターンテーブル50の回転により、

5

接続方向が切り換わるようになっている。

【0024】試料及びバッファは別のターンテーブル5に載せられており、必要に応じ回転される。

【0025】測定の順にしたがって、操作を説明する。

ターンテーブル5に試料を入れた試料カップ55, 55', ...とバッファ56, 56', 56''を準備する。

ターンテーブル50及びターンテーブル54を所定の位置に回転する。ターンテーブル54を上に持ち上げ、試料中にキャビラリー51を挿入する。電極57を下げ、試料中に挿入する。電圧58を印加し試料をキャビラリー51中に導入する。電圧を下げる、電極57を持ち上げ、ターンテーブル54を下げてから回転し、バッファ56の位置にする。再びターンテーブル54を持ち上げ、電極を下し、電圧を印加する。試料は、各成分に分離されながら、泳動される。検出器53により、濃度変化がモニターされる。分析が終了すると、電圧を下げる、電極を上げ、ターンテーブル54を下げる。ターンテーブル50を回転し、使用したキャビラリー51を洗浄位置に移動する。洗浄位置は複数あり、同時に、次に使用するキャビラリー51'が分析位置におかれる。次の試料の分析を同様に行う。

【0026】洗浄はキャビラリーに洗浄液59をポンプ60で送ることによって行う。

【0027】全ての操作はコンピュータによって自動制御することができる。

【0028】キャビラリーの取扱、特に保存時には注意を要する。ゲルを充填したキャビラリーは乾燥に弱くこれを防ぐ必要がある。図12には、取扱を容易にするためのキャビラリーアセンブリの一例を示す。入口ポート14、山口ポート15および検出窓16はスライドカバー70により、下図11に示すようカバーされ保護される。図12に示すように入口ポート14', 山口ポート15'はハウジング13'の側面に配置しても良い。識別ラベル66を設け、各種情報を記録しておく。

【0029】

【発明の効果】本発明によれば、測定終了後の洗浄を待たずに、次の測定が開始できるので、高速測定が可能となる。また、様々な測定対象に対応して専用の毛細管を

6

自動的に選択できるので、省力化できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】キャビラリー電気泳動の原理図である。

【図2】従来の装置による分析の流れを示す図である。

【図3】本発明の概略を示す図である。

【図4】本発明による分析の流れを示す図である。

【図5】キャビラリーアセンブリの一例を示す図である。

【図6】装置構成の一例を示す図である。

【図7】分析部の詳細を示す図である。

【図8】検出器の位置調整機構の原理を説明する図である。

【図9】試料導入の一方法を説明する図である。

【図10】別の装置構成を示す図である。

【図11】切り替えバルブの詳細を示す図である。

【図12】カバー付きキャビラリーアセンブリの一例を示す図である。

【符号の説明】

1…毛細管、2…バッファ、3…電解槽、4…高圧電源、5…電極、6…検出器、7…分離キャビラリー、8…検出部、9…分離キャビラリー、10…検出器、11…流路切り換え装置、12…キャビラリー、13…ハウジング、14…入口ポート、15…出口ポート、16…検出用窓、18…注入口、19…計量部、20…コック、21…泳動路、22…ドレイン、24…バルブ、25…試料の満たされる泳動路の部分、30…キャビラリーアセンブリ、31…トレイ、32…試料カップ、33…試料トレイ、34…分析部、35…固定ガイド、36…押さえ、37…オートサンプラー、38…注入ポート、39…洗浄部、40…検出器、41…マスク、42…光源、43…光束、44…フォトダイオード、45…移動機構、46…位置調整機構、50…ターンテーブル、51…キャビラリー、52…切り替えバルブ、53…検出器、54…ターンテーブル、55…試料カップ、56…バッファ、57…電極、58…高圧電源、59…洗浄液、60…ポンプ、61…廃液容器、71…スライドカバー、71…識別ラベル。

【図1】

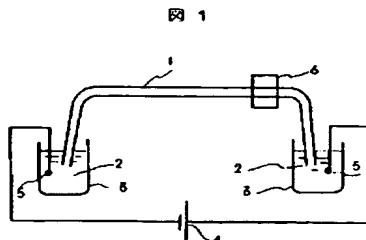


図 1

【図2】

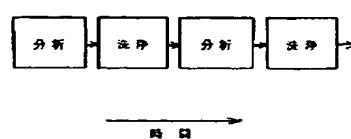


図 2

【図11】

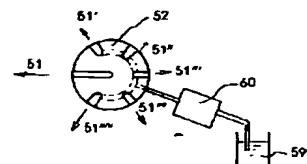


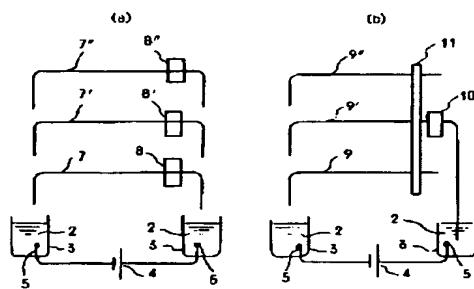
図 11

(5)

特開平5-52806

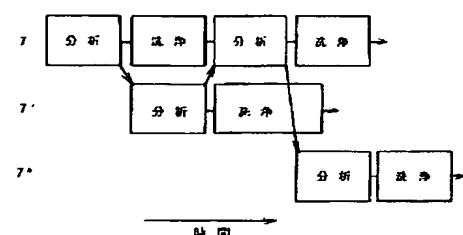
【図3】

図3



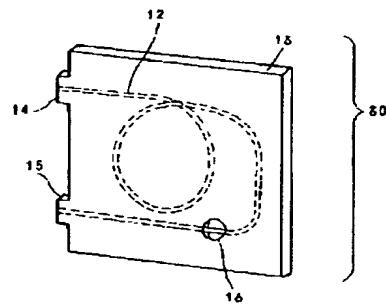
【図4】

図4



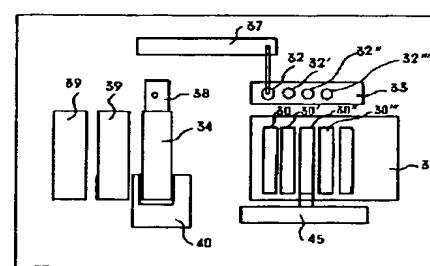
【図5】

図5



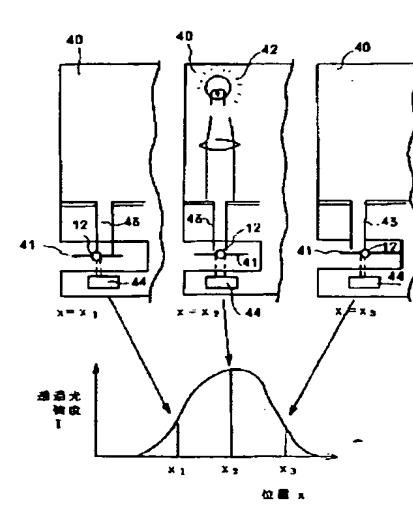
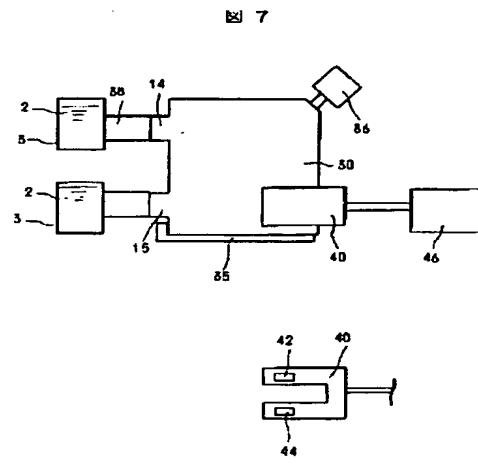
【図6】

図6



【図8】

図8

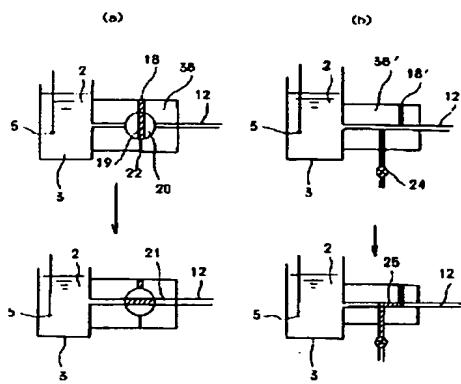


(6)

特開平5-52806

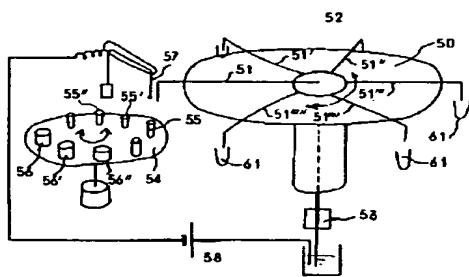
【図9】

図9



【図10】

図10



【図12】

図12

